

УДК: 616.33/34-036.12-053.5-07:611-018.74

## ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ С NO-ЗАВИСИМОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ ЭНДОТЕЛИЯ

Т.В. Мацюк

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

*Изучено состояние эндотелийзависимой вазодилатации у 100 детей с хронической гастродуоденальной патологией в возрасте 7-15 лет по результатам окклюзионной пробы. У 49% пациентов выявлено снижение постокклюзионной вазодилатации периферических сосудов. В группе детей с дисфункцией эндотелия отмечены большая длительность заболевания и продолжительность абдоминального болевого синдрома, высокая частота вовлечения в патологический процесс поджелудочной железы и нарушения функционального состояния желудка и тонкой кишки.*

**Ключевые слова:** эндотелийзависимая вазодилатация, гастродуоденальная патология, дети.

*The status of endothelium dependent vasodilatation in 100 children aged 7 - 15 years suffering from the chronic gastroduodenal pathology has been evaluated according to the results of the occlusive test. The decrease of postocclusion dilatation of peripheral vessels has been revealed in 49% patients. A prolonged course of the disease, longer duration of abdominal pain syndrome, a high frequency of involvement of the pancreas in the pathological process and derangement of the functional status of the stomach and the small intestine have been revealed in the group of children with NO-dependent dysfunction of endothelium.*

**Kew words:** endothelium dependent vasodilatation, gastroduodenal pathology, children.

### Введение

В последние годы существенно изменились представления о генезе патологических изменений в желудке и двенадцатиперстной кишке (ДПК) при гастродуоденальной патологии. Основная роль в инициации воспаления отводится бактериальному и кислотно-пептическому воздействию на слизистую. Важным патогенетическим механизмом развития воспалительного процесса считается дисбаланс между агрессивными и защитными факторами слизистой оболочки желудка и ДПК [2].

С позиций клинической гастроэнтерологии главная роль в системе защитного барьера желудка при воздействии на него различных повреждающих факторов (токсины, бактериальные агенты) принадлежит микроциркуляторному руслу, так как адекватная гастроцитопротекция возможна только в условиях нормального кровоснабжения [2].

Многими исследователями в настоящее время активно изучается роль оксида азота (NO) в регуляции желудочного кровотока и стимуляции желудочной секреции [10, 13]. NO отнесен к числу наиболее важных факторов защиты СОЖ. Его влияние осуществляется путем воздействия на кровоснабжение слизистой. Экспериментальным путем доказано, что в сосудистом русле желудка, как и любого другого органа, имеется некоторый базальный уровень NO, который оказывает вазодилаторное действие [10, 13, 14]. Блокада синтеза NO эндотелием сосудов резко уменьшает кровоток в слизистой желудка, что косвенно сказывается на его секреторной функции, способности слизистой противостоять воздействию факторов агрессии.

При хронических воспалительных заболеваниях желудка и ДПК имеет место нарушение равновесия между процессами перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты [11]. Свободные радикалы кислорода, накапливающиеся при этом в большом количестве, являются одним из основных факторов, нарушающих функциональное состояние эндотелия [5], т.е. механизмы NO-обусловленной эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД), что приводит к развитию дисфункции эндотелия (ДЭ) [3, 9] и изменению регионарного кровотока. В результате нарушения процессов микроциркуляции страдает способность слизистой гастродуоденальной зоны противостоять воздействию на нее факторов агрессии и способность ее к регенерации. Независимо от причины, вызвавшей ДЭ, прослеживается определенная «унификация» микроциркуляторных нарушений, отмечающаяся не только в пораженном органе, но и системно, на уровне всего микроциркуляторного русла [8].

По мнению ряда исследователей, сосудистому компоненту в генезе хронических воспалительных заболеваний гастродуоденальной зоны отводится второстепенная роль [7]. Целью настоящего исследования явилась оценка особенностей клинического течения хронической гастродуоденальной патологии у детей с NO-зависимой дисфункцией эндотелия.

### Материалы и методы

Исследования проводились на базе гастроэнтерологического отделения детской областной кли-

нической больницы г. Гродно. Обследовано 100 детей в возрасте от 7 до 15 лет с хронической гастроуденальной патологией (ХГДП), поступивших в отделение в связи с обострением основного заболевания. У всех пациентов при тщательном клинико-инструментальном обследовании исключалось наличие аллергических заболеваний, хронических очагов инфекции, острых или хронических воспалительных заболеваний других органов. Тщательный отбор больных был необходим для исключения влияния аллергического компонента воспаления, острой или хронической инфекции на состояние механизмов эндотелийзависимой дилатации периферических сосудов.

Для верификации диагноза всем больным, наряду с общеклиническими исследованиями, проводилась эзофагогастроуденоскопия с прицельной биопсией из тела, антрального отдела желудка и луковицы ДПК для морфологического подтверждения диагноза. Уровень кислото- и секретообразования в желудке оценивали по результатам фракционного исследования желудочной секреции по методу Лепорского Н.И. Слизообразующую функцию желудка оценивали полуколичественно в баллах в каждой порции во все фазы желудочной секреции.

Для оценки лактазной активности тонкой кишки всем детям выполняли лактозотолерантный тест. Нагрузку лактозой проводили из расчета 1г/кг массы тела ребенка (не более 50 г). Уровень гликемии определяли натошак, на 30 и 60 минут после приема дисахарида ортотолуидиновым методом. За норму принимали повышение уровня глюкозы после нагрузки лактозой на 1,1 ммоль/л и более.

Состояние NO-обусловленной эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) оценивали по результатам пробы с окклюзией артериального кровотока. Всем детям выполнялось реографическое исследование пульсового кровотока (ПК) в предплечье до и в первые 30-90 секунд после четырехминутной окклюзии кровотока в плечевой артерии. Регистрировали прирост ПК в постокклюзионную фазу, наступивший в результате снижения  $PO_2$  (в результате окклюзии), увеличения напряжения сдвига на эндотелиальные клетки (в момент реокклюзии) и повышения вследствие этого NO-синтазной активности эндотелия, приводящей к развитию постокклюзионной NO-обусловленной реактивной гиперемии вследствие дилатации сосудов. Адекватным считали прирост ПК на 10% и более от исходного уровня [1, 12]. Контроль сохранности независимого от эндотелия (гуанилатциклазного) механизма вазодилатации осуществляли с помощью нитроглицериновой пробы по приросту ПК предплечья на 3-6 минут после приема нитроглицерина в дозе 0,01 мг/кг массы тела.

#### Результаты исследования и их обсуждение

По результатам теста с реактивной гиперемией все дети были разделены на две группы в зависимости от состояния у них процессов ЭЗВД.

I группу (51% обследованных) составили дети с ХГДП, у которых по результатам пробы с реактивной гиперемией кровотока в предплечье на 30-90 секундах после окклюзии увеличивался на 10% и более, по сравнению с исходным и составил  $21,8 \pm 1,4\%$ , что соответствует физиологически адекватной дилататорной реакции сосудов на краткосрочную окклюзию.

Во II группу (49% детей) были включены пациенты с ХГДП, у которых прирост ПК в предплечье был менее 10% от исходного уровня и составил  $3,4 \pm 0,6\%$ , что является признаком NO-зависимой дисфункции эндотелия (NO-ЗДЭ), а выявленная реакция периферических сосудов на постишемическую гипоксию у данной группы детей считается патологической.

У всех обследованных после приема нитроглицерина наблюдался значительный (более 19%) прирост ПК, что свидетельствовало о сохранности у них гуанилатциклазного эндотелийнезависимого механизма вазодилатации.

Проанализировав длительность заболевания в группах обследованных детей (рисунок 1), было установлено, что дети с ХГДП, имеющие адекватный (более 10%) прирост ПК по результатам окклюзионной пробы, имели меньший «стаж» заболевания по сравнению с детьми, у которых была выявлена NO-ЗДЭ ( $p < 0,001$ ). Установлена отрицательная корреляционная зависимость между максимальным приростом ПК по результатам пробы с реактивной гиперемией и длительностью заболевания у обследованных детей ( $r = -0,35$ ,  $p < 0,05$ ).

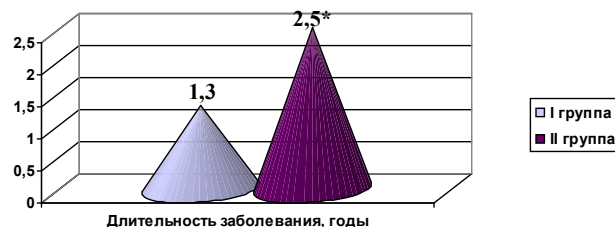


Рис. 1. Длительность заболевания у детей с ХГДП в зависимости от результатов окклюзионной пробы

Выявленная взаимосвязь показывает, что длительный воспалительный процесс в организме приводит к повреждению эндотелия и снижению его функциональных возможностей, что, в свою очередь, определяет хронизацию и рецидивирующий характер заболевания.

Проанализирована длительность болевого синдрома в зависимости от состояния ЭЗВД по результатам теста с реактивной гиперемией у обследованных детей. Установлено, что абдоминальный болевой синдром у детей I группы (на фоне адекватного прироста ПК после окклюзионной пробы) купировался на  $4,2 \pm 0,5$  день от начала поступления ребенка в стационар, в то время как у детей II группы – на  $8,04 \pm 0,9$  день,  $p < 0,01$ .

При хронических гастритах, гастродуоденитах и эрозивно-язвенных поражениях (ЭЯП) желудка и

ДПК в патологический процесс часто вовлекается поджелудочная железа (ПЖ), что объясняется общностью лимфо-, кровообращения и иннервации [6]. Изучив частоту сопутствующего поражения ПЖ в группах обследованных детей, мы установили, что у пациентов с НО-ЗДЭ поджелудочная железа вовлекалась в патологический процесс в 2 раза чаще, чем у детей с адекватным приростом ПК по результатам пробы с реактивной гиперемией – 53% и 23,5%, соответственно ( $p < 0,05$ ).

Анализ анамнестических данных показал, что у детей II группы достоверно чаще по сравнению с детьми с сохраненной ЭЗВД регистрировалась наследственная отягощенность по заболеваниям желудочно-кишечного тракта – 86,4% и 51%, соответственно ( $p < 0,01$ ). Получена отрицательная корреляционная зависимость между этими двумя показателями у обследованных детей ( $r = -0,28$ ,  $p < 0,05$ ).

Согласно литературным данным, оксид азота, являясь ключевым звеном в механизмах вазодилатации и поддержании микроциркуляторного русла желудка, служит одной из причин развития гиперемии СОЖ и стимуляции секреции [13]. Проанализировано состояние секреторно-, кислото- и слизиобразования по результатам фракционного исследования желудочной секреции в группах обследованных детей.

Установлено, что уровень секретобразования в желудке у детей с ХГДП на фоне ЭД в тощакую и базальные фазы секреции был достоверно ниже, чем у детей с адекватным приростом ПК по результатам теста с реактивной гиперемией. Натощак количество секрета у детей I и II групп составило  $26,3 \pm 2,9$  мл и  $12,4 \pm 1,4$  мл, соответственно ( $p < 0,001$ ), уровень базального секрета в группах обследованных пациентов был равен  $62,8 \pm 5,7$  мл и  $35,8 \pm 3,2$  мл, соответственно, ( $p < 0,001$ ). У детей с ХГДП на фоне дисфункции эндотелия по сравнению с детьми с сохраненной ЭЗВД отмечалось уменьшение объема секрета и в последовательную фазу желудочной секреции –  $44,5 \pm 3,4$  мл и  $53,9 \pm 6,4$  мл, соответственно, но разница статистически недостоверна, что, вероятно, объясняется включением нейрогуморальных механизмов в регуляцию уровня секретобразования в желудке после введения ребенку парентерального пробного завтрака (гистамина).

При анализе уровня кислотообразования в группах обследованных детей не было выявлено достоверной разницы, но уровень свободной соляной кислоты и общей кислотности натощак и в базальную фазу желудочной секреции был выше в группе детей с дисфункцией эндотелия.

Установлено снижение слизиобразования у детей с ХГДП на фоне НО-ЗДЭ по сравнению с детьми, у которых, по результатам окклюзионной пробы, не выявлено нарушений ЭЗВД: натощак –  $1,3 \pm 0,09$  балла и  $1,8 \pm 0,1$  балла, соответственно ( $p < 0,001$ ), в базальную фазу желудочной секреции –  $1,2 \pm 0,07$  балла и  $1,7 \pm 0,1$ , соответственно ( $p < 0,01$ ).

Выявленную взаимосвязь между состоянием НО-обусловленной эндотелийзависимой вазодилатации и функциональной активностью желудка подтверждает установленная нами положительная корреляционная зависимость между максимальным приростом ПК предплечья и объемом желудочного сока в тощакую и базальную фазы желудочной секреции у детей с ХГДП ( $r = 0,45$  и  $r = 0,48$ , соответственно,  $p < 0,05$ ). Это дает возможность предположить участие НО-зависимых механизмов дилатации сосудов в регуляции желудочной секреции у детей с хроническими воспалительными заболеваниями желудка и ДПК.

Как известно, тонкая кишка является основным органом пищеварения, в котором завершается переваривание и всасывание основной массы экзогенных пищевых субстратов [2]. В частности, в ней происходит расщепление олиго- и дисахаридов на моносахариды (глюкозу, фруктозу, галактозу) кишечными дисахаридазами (лактазой, мальтазой, сахаразой – изомальтазой,  $\gamma$  – амилазой, трегалазой), которые синтезируются в энтероцитах. Максимальная активность дисахаридаз приходится на верхнюю треть ворсин, лактаза щеточной каймы по сравнению с другими дисахаридазами расположена более апикально, в связи с чем она относится к наиболее ранимым ферментам тонкой кишки [4] и ее содержание падает при любом повреждающем воздействии на слизистую оболочку кишечника. Нарушение микроциркуляции, снижающее энергетическое обеспечение энтероцита, приводит к нарушению регенераторной активности слизистой и, как следствие этого, снижению секреторной активности тонкой кишки [2]. Исходя из вышеизложенных данных, мы проанализировали состояние лактазной активности тонкой кишки (прирост гликемии) по результатам гликемического нагрузочного теста с лактозой в группах детей с ХГДП в зависимости от сохранности у них ЭЗВД по результатам пробы с реактивной гиперемией (рисунк 2).

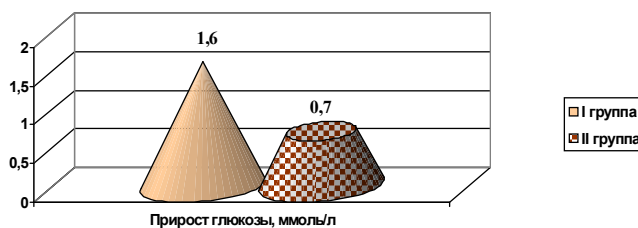


Рис. 2. Прирост гликемии по результатам гликемического нагрузочного теста с лактозой в группах детей с ХГДП в зависимости от состояния у них ЭЗВД

Анализ результатов исследования показал, что в группе детей с хроническими воспалительными заболеваниями желудка и ДПК, протекающими с нарушением механизмов ЭЗВД, прирост гликемии по результатам гликемического нагрузочного теста с лактозой был ниже, чем у детей с ХГДП без ДЭ ( $p < 0,001$ ), что говорит о сниженной способнос-

ти к гидролизу лактозы у этой категории больных. Мы оценили частоту снижения лактазной активности тонкой кишки в группах обследованных детей. Установлено, что у детей с ДЭ нормальный прирост гликемии после нагрузки лактозой отмечался у 26,1% обследованных (12 детей), в то время как в группе детей с сохраненной ЭЗВД этот показатель был достоверно выше и составил 89,4% – 42 ребенка ( $p < 0,001$ ). Снижение лактазной активности тонкой кишки диагностировалось достоверно чаще у детей с ХГДП на фоне нарушенной регуляции сосудистого тонуса – в 73,9% случаев, тогда как в группе детей без ДЭ лактазная недостаточность выявлена только у 10,6% пациентов ( $p < 0,05$ ). Установленную взаимосвязь между состоянием ЭЗВД и приростом гликемии по результатам лактозотолерантного теста подтверждает положительная корреляционная зависимость между этими двумя показателями у обследованных детей ( $r = 0,53$ ,  $p < 0,05$ ).

Таким образом, в результате проведенного анализа выявлен ряд особенностей клинического течения хронических воспалительных заболеваний желудка и ДПК у детей с NO-ЗДЭ.

#### Выводы

1. Для детей с ХГДП характерны 2 типа сосудистого реагирования на окклюзию: I тип – нормальная реакция (прирост ПК по результатам теста с реактивной гиперемией 10% и более); II тип характеризовался отсутствием значимой вазодилатации (приростом ПК в предплечье на 30-90 секундах после окклюзии кровотока менее 10%), что является признаком NO-ЗДЭ.

2. Пациенты с дисфункцией эндотелия имели более длительный анамнез заболевания. При увеличении длительности патологического процесса в СОЖ и ДПК отмечается снижение интенсивности регенераторных процессов в эндотелии и уменьшение его функциональных возможностей.

3. В группе детей с NO-ЗДЭ выявлены большие продолжительность абдоминального болевого синдрома и частота вовлечения в патологический процесс поджелудочной железы, чаще отмечалась отягощенная наследственность по заболеваниям желудочно-кишечного тракта.

4. Функциональная активность желудка и тонкой кишки у обследованных детей тесно связана с состоянием механизма эндотелийзависимой вазодилатации. У детей с ХГДП, протекающей на фоне NO-ЗДЭ, имеет место снижение уровня секреторной тенденции к повышению кислотообразования в

желудке, что на фоне нарушения секреции желудочной слизи, одного из основных механизмов гастроцитопротекции, может способствовать развитию и поддержанию патологического процесса в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны, его рецидивированию и высокой частоте хронизации данной патологии в детском возрасте. В группе детей с ДЭ чаще диагностировалось снижение лактазной активности тонкой кишки.

#### Литература

- 1 Вильчук, К.У. Функциональные пробы, применяемые в диагностике дисфункции эндотелия: методические рекомендации / К.У. Вильчук, Н.А. Максимович. - Гродно, 2001. - 19с.
- 2 Детская гастроэнтерология: избранные главы / Под ред. А.А. Баранова, Е.В. Климанской, Г.В. Римарчук. - М., 2002. - 591с.
- 3 Коломоец, Н.М. Эндотелиальная дисфункция и ее клиническое значение / Н.М. Коломоец // Военно-медицинский журнал. - 2001. - № 5. - С 29-35.
- 4 Лактазная недостаточность и возможности ее диетической коррекции / Т.Э. Боровик [и др.] // Вопросы современной педиатрии. - 2004. - Том 3, № 3. - С. 76-81.
- 5 Лобанок, Л.М. Функциональная роль эндотелия сосудов: патофизиологические и клинические аспекты / Л.М. Лобанок, Л.С. Лукша // Медицинские новости. - 1999. - №4. - С. 21-29.
- 6 Мазурин, А.В. Актуальные вопросы детской гастроэнтерологии / А.В. Мазурин, Л.Н. Цветкова, В.А. Филлин // Педиатрия. - 2000. - № 5. - С. 19-22.
- 7 Морфофункциональная характеристика артериального русла при обострении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и хронического панкреатита / Л.А. Фаустов [и др.] // Архив патологии. - 2003. - № 6. - С. 26-29.
- 8 Петрищев, Н.Н. Дисфункция эндотелия - ключевой фактор нарушений микроциркуляции / Н.Н. Петрищев, Т.Д. Власов, М.В. Дубина // Вестник РВМА. - 1999. - № 2. - 41-42.
- 9 Петрищев, Н.Н. Физиология и патофизиология эндотелия / Н.Н. Петрищев, Т.Д. Власов // Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция; под ред. Н.Н. Петрищева. - СПб., 2003. - С. 4-35.
- 10 Поленов, С.А. Окись азота в регуляции функций желудочно-кишечного тракта / С.А. Поленов // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. - 1998. - № 1. - С. 53-60.
- 11 Хуцишвили, М.Б. Свободнорадикальные процессы и их роль в патогенезе некоторых заболеваний органов пищеварения / М.Б. Хуцишвили, С.И. Рапопорт // Клиническая медицина. - 2002. - № 10. - С. 10-16.
- 12 Celermajer, D.S. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D.S. Celermajer, K.E. Sorensen, V.M. Gooch // Lancet. - 1992. - Vol. 340, №7. - P. 1111-1115.
- 13 Konturek, S. Role of nitric oxide in the digestive systems / S. Konturek, P. Konturek // Digestion. - 1995. - Vol. 56. - P. 1-13.
- 14 Wallace, J.L. The role of nerve-immune interactions in the pathogenesis of peptic ulcer / J.L. Wallace // The immunobiology of H. pylori: from pathogenesis to prevention / Eds. P.B. Ernst, P. Michefti, P.D. Smith. - Philadelphia; New York: Lippincott - Raven Publishers, 1997. - P. 201-212.

Поступила 08.05.07